

DIE EINZEIT-CLEARANCE VON ^{51}Cr -EDTA
IM VERGLEICH ZUR STANDARD- ^{51}Cr -EDTA-
CLEARANCE UND ZUR ENDOGENEN
KREATININ-CLEARANCE

KARL KLEIN

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553807_0031

Aus Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie
und Röntgenologie der Universität München

"Rieder - Institut"

Direktor: Prof. Dr. H. v. Braunbehrens

Die Einzeit-Clearance von 51-Cr-EDTA im Vergleich
zur Standard-51-Cr-EDTA-Clearance und zur Endogenen
Kreatinin-Clearance

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karl Klein

aus

Regensburg

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatte r : Prof. Dr. med. H. W. Pabst
Mitberichterstatte r : Prof. Dr. med. H. v. Braunbehrens
Dekan : Prof. Dr. med. Spann
Tag der mündlichen Prüfung : 8.6.1971



Inhaltsverzeichnis

A. Einführung	1
I. Physiologische und pathophysiologische Vorbemerkungen	1
II. Definition des klassischen Clearance-Begriffes	1
III. Einteilung der verschiedenen Clearance-Verfahren	2
1. Direkte Clearance-Verfahren mit körpereigenen und körperfremden inaktiven Clearancesubstanzen	
a) Die endogene Kreatinin-Clearance	2
b) Clearance bei konstantem Plasmaspiegel	3
c) Einzeit-Clearance mit Urinkontrolle	4
2. Indirekte Clearance-Verfahren	4
a) Die Halbwertszeit-Methode	5
b) Die Totalclearance-Methode	5
c) Die Clearance-Methode von Bettge und Simon	6
d) Die Dauerinfusions-Methode	6
3. Renale Ganzkörper-Clearance	7
IV. Clearance-Substanzen	7
B. Fragestellung der eigenen Untersuchungen	9
C. Angewandte Methodik	11
I. Testsubstanz	11
1. Physikalische und chemische Qualitäten	11
2. Biologische Qualitäten	11
3. Aktivitätswahl	12
a) Zur ^{51}Cr -EDTA-Standard-Clearance	12
b) Zur ^{51}Cr -EDTA-Einzeit-Clearance	12

II. Untersuchtes Patientengut	14
a) Versuchsreihe 1	14
b) Versuchsreihe 2	14
c) Versuchsreihe 3	15
III. Technische Durchführung	16
1. Durchführung der renalen Clearance mit $^{51}\text{Cr-EDTA}$	16
2. Berechnung der renalen Clearance	17
3. Durchführung der endogenen Kreatinin-Clearance	17
4. Durchführung der Einzeit-Clearance von $^{51}\text{Cr-EDTA}$	17
D. Ergebnisse	21
E. Diskussion	32
F. Zusammenfassung	38
G. Literaturverzeichnis	40

A. EINFÜHRUNG

I. Physiologische und pathophysiologische Vorbemerkungen

Die Nierenfunktion wird wesentlich von der Zahl der funktionstüchtigen Nephren bestimmt. Ein gutes Maß hierfür ist die Größe des Glomerulum-Filtrats.

Die Bestimmung des Glomerulumfiltrats ist ein wichtiges Hilfsmittel zur Stellung der Diagnose und Prognose von Nierenkrankheiten. Sie ermöglicht die Prüfung der Nierenfunktion im Verlauf anderer Erkrankungen oder dient der Erfassung des Einflusses verschiedener Pharmaka auf die Nierenfunktion.

Als quantitative Organfunktionsprobe zur Bestimmung des Glomerulumfiltrats und der renalen Plasmadurchströmung stehen uns "Clearance-Verfahren" zur Verfügung. Geprägt wurde der Begriff "Clearance" 1928 von Möller, McIntosh und van Slyke (43 a). In die Klinik eingeführt wurden die Clearance-Methoden vor allem von H. Smith (62, 63, 64), Buchborn (12), Rahberg (51), Raubi (52, 53) und Sarre (54).

II. Definition des klassischen "Clearance-Begriffs".

Die Niere regelt den Wasser- und Salzhaushalt des Organismus, garantiert die Aufrechterhaltung der Isotonie, Isoionie und Isohydrie des Blutes und entfernt namentlich die Stoffwechselprodukte des Eiweißumsatzes. Dazu leistet sie eine erhebliche Verdünnungsarbeit und eine starke Konzentrierungsarbeit - sie eliminiert ausscheidungspflichtige Stoffe in einer vom Blutgehalt differenten Konzentration. Diese "Clearance"-Funktion wird durch

Clearance-Untersuchungen erfasst. Van Slyke - zitiert nach P. Cottier (16) - definierte die Clearance als diejenige virtuelle Menge von Plasma, welche pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz geklärt wird. Zwischen der Konzentration einer Testsubstanz im Plasma und Urin gilt die Beziehung (39)

$$C = \frac{U_x \cdot V}{P_x} ; \text{ wobei gilt:}$$

C = die Clearance (ml/min)

U_x = Konzentration der Substanz x im Urin

P_x = Konzentration der Substanz x im Plasma

V = Urinzeitvolumen

Bei Verwendung von rein glomerulär filtrierten Substanzen, die weder sezerniert noch rückresorbiert werden, kann also unter Bezug auf die Clearancekonzeption das Glomerulumfiltrat bestimmt werden.

III. Einteilung der verschiedenen Clearance-Verfahren

1. Direkte Clearance Methoden mit körpereigenen und körperfremden inaktiven Clearancesubstanzen

- a) Die endogene Kreatinin-Clearance:

Als rein glomerulär filtrierbare Substanz ist in erster Näherung das endogene Kreatinin anzusehen. Das Kreatinin wird aus der Muskulatur als nicht weiter abbaubares Stoff-

wechselendprodukt laufend in das Blut abgegeben. Je höher sein Blutspiegel ansteigt, umso mehr Substanz wird bei gleichem Glomerulumfiltrat mit dem Urin ausgeschieden. Bei konstanter Anschwemmung von der Muskulatur wird sich deshalb eine Gleichgewichtskonzentration einstellen, wobei dann gilt:

angeschwemmte Substanzmenge = ausgeschiedene Substanzmenge
oder anders ausgedrückt:

$$\text{Glomerulumfiltrat} \times \text{Plasmakonzentration}(P_x) = \text{Urinmenge}(V) \times \text{Urinkonzentration}(U_x)$$

$$C = \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$

Auf Grund dieser Überlegungen führten Miller und Winkler 1938 (24) die endogene Kreatinin-Clearance als Maß für das Glomerulumfiltrat ein. Unter den verschiedenen beschriebenen Methoden hat sich die von uns verwendete chemische Bestimmungsmethode nach Popper, Mandel und Mayer(50) für Zwecke der endogenen Kreatininclearance als brauchbare klinische Nierenfunktionsprobe eingebürgert. Beim Nierengesunden ergeben sich Werte, die denen der Inulin-Clearance und damit dem Glomerulumfiltrat nahe kommen (2,1,16,25,43,55,56) Beim Nierenkranken wird Kreatinin jedoch vermehrt tubulär sezerniert, ohne daß das Ausmaß dieser zusätzlichen Sekretion im Einzelfall kontrollierbar ist. Die Kreatinin-Clearance fällt dann also zu hoch aus. (29,54,56,61) Als orientierende "semiquantitative" Funktionsprobe zur Beurteilung des Glomerulumfiltrats im Krankheitsfalle hat sie dennoch ihren Wert (29,55,56)

b) Clearance bei konstantem Plasmaspiegel:

Nach übereinstimmender Ansicht im nephrologischen Schrifttum ist

allein durch die Standard-Clearancetechnik eine quantitative Aussage über die Nierenfunktion möglich (12, 13, 16, 41, 67).

Diese Standardclearancetechnik erfordert einen konstanten Plasmaspiegel der Teststoffe (z.B. Inulin oder PAH), also Dauerinfusionsbedingungen (steady state), sowie die Katheterisierung der Blase zur einwandfreien quantitativen Harngewinnung.

Nachteile sind: die Untersuchung ist für die Patienten unangenehm und belastend, es besteht die Möglichkeit eines Harnwegsinfektes mit Verschlechterung der Nierenfunktion; für den Untersucher ist die Methode mühevoll und zeitraubend. Ungeachtet dieser Schwierigkeiten ist bisher mit den verschiedenen modifizierten Clearancetechniken kein gleichwertiger Ersatz dieser Standard-Clearance-Technik verfügbar.

c) Einzeit-Clearance mit Urinkontrolle:

Die Clearancebestimmung erfolgt bei fallendem Teststoffplasma-spiegel, also nach einer einmaligen Teststoffinjektion. Bestimmt wird der Konzentrationsabfall anhand mehrerer Blutproben. Die Konzentration des Teststoffes im Harn muß bei dieser Methode berücksichtigt werden. Es ist also auch hier ein Blasenkatheter notwendig (18, 19, 25, 60). Schwab (60) und Mertz (33a) geben folgende Fehlerquellen an: Arteriovenöse Konzentrationsdifferenz und unterschiedliche Harnverweilzeit (delay time). Erstere resultiert aus der ungleichmäßigen Verteilung der Testsubstanz zwischen den intra- und extravaskulären Verteilungsräumen des Organismus.

2. Indirekte Clearance-Methoden

Unter indirekten Clearance-Methoden versteht man jene Verfahren, die nach einmaliger Injektion des Teststoffes die Clearance aus dem Abfall des Blutspiegels ohne Harnsammlung ermitteln.

a) Die Halbwertszeit(HWZ)-Methode

Dost(18,19) konzipierte mit seiner HWZ-Methode ein indirektes Clearance-Verfahren, das nach Friederiszick speziell für die pädiatrische Nierenfunktionsdiagnostik von Bedeutung ist(24,25). Nach Dost ist die HWZ einer einmalig injizierten Testsubstanz die Zeitspanne, in welcher der Blutspiegel der Testsubstanz jeweils auf die Hälfte seiner Ausgangskonzentration abgesunken ist. Nach Einstellung eines Fließgleichgewichtes zeigen alle nicht reaktiven Stoffe gemäß ihrer Elimination einen exponentialen Blutspiegelabfall.

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \quad \begin{array}{l} k = \text{Eliminations-} \\ \text{konstante} \\ \ln 2 = \text{nat.log.} \end{array}$$

Auf ein halblogarithmisches Koordinatensystem übertragen, ergibt sich eine Gerade, an der sich die HWZ leicht ablesen läßt. Bei Verwendung von Inulin soll die HWZ ein Maß der renalen Eliminationsgeschwindigkeit darstellen. Die Vorteile dieser Methode sind:

1. Nur einige Blutentnahmen sind erforderlich
2. Uringewinnung ist überflüssig
3. Bezug auf wechselnde Körpergröße entfällt

Nach Schwab sollte die HWZ-Methode nicht mehr verwandt werden, da sie das Verteilungsvolumen und die extrarenale Clearance nicht berücksichtigt. (60)

b) Die Totalclearance-Methode:

Uhlmann entwickelte aus dem Konzept von Dost die sogenannte Total-Clearance-Methode(C_{tot}). Diese totale Clearance bezieht sich nicht allein auf die Klärung des Plasmas durch die Nieren, sondern auf die Gesamtheit aller umsetzenden und ausscheidenden Funktionen des Organismus. Sie ist dann mit der renalen Clearance identisch, wenn

die extrarenale Clearance gleich Null ist. Obgleich dies streng genommen niemals zutrifft, ist die Total-Clearance bei Verwendung des ausschließlich renal eliminierten Inulins für praktische Belange der renalen Clearance gleichzusetzen. Nach Uhlmann gilt die Beziehung

$$C_{\text{tot}} = k \times V$$

In Worten ausgedrückt:

Die Total-Clearance ist gleich dem Produkt aus Eliminationskonstante und Verteilungsvolumen. Sie ist jedoch nicht als exaktes Maß einer renalen Partialfunktion anzusehen (25,36,70,71,72).

c) Die Clearance-Methode von Bettge und Simon:

Diese Methode soll die getrennte Ermittlung der renalen und extra-renalen Clearance gestatten. Es handelt sich ebenfalls um eine Clearance bei fallendem Plasmaspiegel, d.h. um eine Clearance im "Slope". Bei diesem Verfahren wird auch die im Harn ausgeschiedene Teststoffmenge berücksichtigt. Eine Katheterisierung ist jedoch nicht erforderlich, da 24-Std.-Harn verwendet werden kann. Diese Technik läßt sich jedoch aus methodischen Gründen nur mit PAH, nicht mit Inulin durchführen (3).

d) Dauerinfusions-Methode (indirekte, katheterlose Total-Clearance)

Bei konstantem Blutspiegel einer nierenpflichtigen Substanz wird ebensoviel Substanz aus dem Blut eliminiert, wie ihm durch die Infusion zugeführt wird.

Es gilt also:

$$C = \frac{Z}{P \times \Delta t}$$

wobei

Z = die pro min.

infundierte
Teststoffmenge

P = die Plasmakonzentration
des Teststoffes

Bei dieser Methode entfällt die Notwendigkeit, die Harnblase zu katheterisieren.

e) Renale Ganzkörper-Clearance:

Nach Oberhausen (44a) kann man bei Verwendung von ausschließlich renal ausgeschiedenen radioaktiv markierten Substanzen und einer für die Messung der Ganzkörperaktivität geeigneten Meßgeräteanordnung die Nierenclearance bestimmen. Dabei darf die bereits ausgeschiedene Aktivität nicht mehr gezählt werden und muß durch Bleiabschirmung der Nieren- und Blasenregion ausgeschaltet werden. Es gilt dann die Beziehung:

$$Cl = - \frac{\frac{dm}{dt}}{c_p}$$

wobei gilt: $-\frac{dm}{dt}$ = pro Zeiteinheit ausgeschiedene Substanzmenge

c_p = Konzentration der Testsubstanz im Plasma

IV. Clearance-Substanz

Je nach Elimination der verwendeten Substanzen im Nephron gestatten die Standard-Clearance-Methoden die getrennte Erfassung der Nierenpartialfunktion (12, 13, 52, 53, 54, 67).

Für die Bestimmung des Glomerulumfiltrats kommen Stoffe in Frage, die in den Glomerula frei filtrierte und in den Tubuli weder rückresorbiert noch sezerniert werden (16, 51, 58, 64).

Zur Messung des renalen Plasmastroms dienen Stoffe, die bei einmaliger Passage der Glomerula und der Tubuskapillaren praktisch vollständig aus dem Plasma entfernt werden. Unter diesen Voraussetzungen läßt sich die Nierendurchblutung mit Hilfe der Standard-Clearance-Methoden nach dem Fick'schen Prinzip bestimmen (47, 51, 53, 58).

Bei Verwendung etikettierter Substanzen müssen außerdem folgende Voraussetzungen gegeben sein (58): 1. fehlende Proteinbindung

2. in vivo und in vitro-Stabilität des Komplexes

3. verantwortbare Strahlenbelastung des kritischen Organs

Unter diesen Voraussetzungen haben sich folgende, tabellarisch aufgeführte Clearance-Substanzen mehr oder weniger bewährt.

Clearance-Substanzen

Inaktive

1. Glomeruläre Cl-Substanzen

Inulin

Sorbit

Mannit

Polyfructosan-S

Natrium-Thiosulfat

2. Tubuläre Cl-Substanzen

Paraaminohypursäure (PAH)

Diodrast

Perabrodil

Aktive

1. Glomeruläre Cl-Substanzen

^{131}J -Chlorjodpropyl-Inulin

^{131}J -Propyl-Inulin

^{125}J -Allyl-Inulin

^{14}C -, ^{203}Hg -, Cr^{51} -Inulin

^{51}Cr -, ^{58}Co -, $^{113\text{m}}\text{In}$ -, ^{169}Yb -, $^{99\text{m}}\text{Tc}$

^{59}Fe -EDTA/DTPA

^{140}La -DTPA

^{57}Co -Cyanocobalamin

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Inulin-, EDTA-, DTPA

2. Tubuläre Cl-Substanzen

^{131}J -PAH (proximal-Tub. Substanzen)

^{131}J -Hippuran (" " ")

^{203}Hg -Salygran (Sekretion+Stapelung)

B: Fragestellung der eigenen Untersuchungen

Die Standard-Clearance-Technik als allgemein anerkannte Untersuchungsmethode zur quantitativen Erfassung gestörter Nierenpartialfunktionen bleibt wegen des großen methodischen Aufwandes auf speziell dafür eingerichtete Kliniken beschränkt. Auch die Einführung etikettierter Clearance-Substanzen hat trotz verschiedener Vorteile, wie größere Meßgenauigkeit, Garantie eines gleichbleibenden Plasmaspiegels, exakte Kontrollierbarkeit einer vollständigen Blasenentleerung und weitgehend unblutiges Vorgehen durch Eichung der über dem Herzen gemessenen Aktivität anhand einer einzigen Blutprobe, sowie Reduzierung der aufwendigen chemischen Bestimmung der verwendeten Clearance-Substanzen auf einfache Impulszählung, im Grunde nichts an dieser Tatsache geändert (68).

Die Suche nach anderen geeigneten Substanzen führte zur Verwendung des EDTA, dessen glomeruläre Filtration Forland et al (23) in Versuchen am Hund festgestellt hatten. Stacy und Thorburn erzielten bei Schafen ähnliche Ergebnisse (66). Damit war ein Anlaß zur Einführung des EDTA in die klinische Nierenfunktionsprüfung gegeben (27, 21). Der Arbeitskreis um Pabst et al. (45a) konnte in einer anderen Untersuchung die enge Korrelation zwischen Standard-Inulin-Clearance und ^{51}Cr -EDTA-Clearance unter Beweis stellen, wobei ein mittlerer Clearance-Quotient von 0,96 ermittelt wurde.

Das Bestreben, einfachere und weniger aufwendige Nierenfunktionsproben zu entwickeln, führte zu den bereits erwähnten indirekten Clearance-Methoden. Da aber hinsichtlich der Empfehlbarkeit der

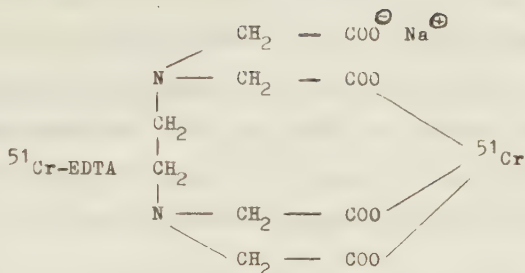
indirekten Clearance-Methoden für die Bestimmung der glomerulären Partialfunktion mit den bisher verwendeten Stoffen Zweifel bestehen blieben (4,5,6,7,11,38,40), sollte im Rahmen dieser Arbeit die Substituierbarkeit der Standard-Clearance-Technik durch die Einzeit-Clearance-Methode unter Verwendung von $^{51}\text{Cr-EDTA}$ untersucht werden.

Im Einzelnen versucht diese Arbeit, folgende Fragen zu beantworten:

1. Lassen sich die Ergebnisse der $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Standard-Clearance, deren Brauchbarkeit in der oben erwähnten Arbeit bereits bewiesen wurde, mit den Ergebnissen einer $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Einzeitclearance vergleichen?
2. Besteht zwischen den Einzeit-Clearance-Ergebnissen mit $^{51}\text{Cr-EDTA}$ und den Ergebnissen der endogenen Kreatinin-clearance, einer ebenfalls anerkannten Nierenfunktionsprobe, eine genügend enge Korrelation?
3. Welchen Einfluß hat die Meßzeit auf die Ergebnisse der Einzeit-Clearance mit $^{51}\text{Cr-EDTA}$?

C: Angewandte Methodik

I. Testsubstanz



1. Physikalisch-chemische Qualitäten:

In der Pharmakologie und Toxikologie ist EDTA als Ca-bindende Substanz bekannt. Es wird beispielsweise als Ca-Komplex bei Bleivergiftungen angewendet, da Blei durch seine höhere Komplexitätskonstante das Ca aus dem Chelat verdrängt und damit nierenfähig wird.

In unseren Untersuchungen lag EDTA als Cr-Chelat des wasserlöslichen Mononatriumsalzes in 0,01 molarer, steriler, pyrogenfreier Lösung vor (Fa. Höchst).

^{51}Cr -EDTA hat die Bruttoformel $\text{NaCrC}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_8$ und ein Molgewicht von 343. Seine Komplexitätskonstante $k = 10^{24}$ ist sehr hoch. Bei einem physiologischen pH von 7,4 findet sich kein freies $^{51}\text{Cr}^{3+}$ (33).

Das Radionuklid ^{51}Cr entsendet Gammastrahlen. Der Peak der Gammastrahlung liegt bei 0,323 MeV. Die physikalische Halbwertszeit beträgt 27,8 Tage. Die spezifische Aktivität der Lösung betrug zwischen 27 und 30 mCi/mg Cr, entsprechend einer Konzentration von 0,61 - 1,0 mCi/ml Lösung (Fa. Höchst).

2. Biologische Qualitäten

^{51}Cr -EDTA ist in vivo stabil. Die Proteinbindung beträgt zwischen 1 - 2% der injizierten Dosis. Es erfolgt keine Absorption an

Erythrocyten. 90 - 95% der injizierten Dosis, nach anderen Autoren sogar 95 - 100%, erscheinen innerhalb von 24 Std. im Urin. In den Fäces erscheinen weniger als 1% der injizierten Dosis innerhalb von 24 Std. an. Eine Dosisabhängigkeit der Ausscheidung läßt sich nicht sichern. Der Verteilungsraum von $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ist der gesamte Extrazellulärraum (21, 27, 30).

3. Aktivitätswahl bei den Untersuchungen

a) Bei der Bestimmung der renalen Clearance von $^{51}\text{Cr-EDTA}$ wurden etwa $80\text{ }\mu\text{Ci}$ $^{51}\text{Cr-EDTA}$ als Einstellinfusion von ca. 40 Min. Dauer vorgegeben. Weitere $50\text{ }\mu\text{Ci}$ wurden der Dauerinfusion (Physiologische Kochsalzlösung) zugesetzt. Die Ganzkörperbelastung betrug hierbei ca. $0,02\text{ rad}$ (22).

b) Bei der Berechnung der zu applizierenden Aktivität zur Bestimmung der Einzeit-Clearance von $^{51}\text{Cr-EDTA}$ wurde eine Einheit von $0,5\text{ }\mu\text{Ci}$ $^{51}\text{Cr-EDTA}/\text{kg KG}$ zugrunde gelegt.

Unter Berücksichtigung des Abklingfaktors der Indikatorsubstanz wurde die benötigte Menge aus der Gesamtaktivität mit folgender Formel ermittelt:

$$\frac{0,5\text{ (}\mu\text{Ci)} \times \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{Gesamtmenge (ml)}}{\text{Gesamtaktivität (}\mu\text{Ci)} \times \text{Abklingfaktor}} = \begin{matrix} \text{zu injizierende} \\ \text{Aktivitätsmenge} \end{matrix}$$

Die so errechnete Aktivitätsmenge wurde mit einer Serumpipette aus der Gesamtmenge abpipettiert, und die verwendete Pipette unter mehrmaligem Spülen mit steriler Kochsalzlösung in eine Einmalspritze ausgeblasen, so daß sich ein. Injektionsvolumen von 1 ml ergab. Die in der Einmalspritze enthaltene Aktivität wurde anschließend in einer Bohrlochsonde gemessen. Diese Aktivität minus der in der Spritze verbliebenen Restaktivität ergab die

effektiv initiierte Dosis. Die Empfindlichkeit dieses Gerätes belief sich auf 95 380 Impulse/min für $1 \mu\text{Ci}^{51}\text{Cr-EDTA}$. Die Meßzeit betrug 1 Min.

Bohrloch-Charakteristika: FH 421/Z 11, Zählgerät FH 49/1121

II. Untersuchtes Patientengut

Für die Untersuchungen wurden Zufallsstichproben aus dem Patientengut des Rieder-Instituts genommen. Im einzelnen gliedern sich die Probanden nach der klinischen Diagnose wie folgt auf:

a) Versuchsreihe 1 :

Vp-Nr.	Geschl.	Geb.Dat.	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Diagnose	R R [mm Hg]
1	w	29. 7.09	58	60	Hydronephrose	120/80
2	m	22.9. 35	32	67	Retothel-Sa	130/80
3	m	30.5. 08	59	67	Coronar-Insuff.	155/90
4	m	10. 8. 26	41	72	Seminom	140/80
5	w	8. 6.90	77	41	Platt.-Ep.-Ca der Zunge	140/90
6	w	3.1.27	40	67	Hypernephrom	130/80
7	w	14.10.08	59	52	Polyar.def.	160/100

b) Versuchsreihe 2 :

Vp-Nr.	Geschl.	Geb.Dat.	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Diagnose	R R [mm Hg]
1	w	7. 1.94	76	110	Platt.-Ep.- Ca	200/90
2	m	5. 5.07	61	64	Blasen-Ca	140/80
3	m	7. 6.03	65	90	Polycyth.vera	140/90
4	w	5. 2.02	66	73	Platt.-Ep.-Ca	140/90
5	w	22. 4.07	61	45	Ösoph.-Ca	140/80
6	w	9. 5.98	70	60	Platt.-Ep.Ca	180/100
7	m	3. 1.02	66	76	Bronch.-Ca	120/80
8	m	18. 3.15	53	98	Blas.-Ca	130/90
9	w	5. 5.99	69	70	Ut.-Ca	120/70

c) Versuchsreihe 3:

Vp.Nr.	Geschl.	Geb.Dat.	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Diagnose	Serumkreatinin [mg / l]	R R [mm Hg]
1	w	13. 3.01	67	93	Struma	1,0	165/85
2	w	16.12.02	66	73	LWS-Syndrom	1,1	160/80
3	m	7. 8.93	75	69	Blasen-Ca	0,7	150/90
4	w	9. 6.12	56	49	Blasen-Ca	0,6	110/70
5	w	29. 3.20	48	78	Ovarial-Ca	1,0	170/110
6	w	23.11.90	78	57	Blasen-Ca	1,25	185/70
7	m	19. 8.09	39	57	Larynx-Ca	1,30	240/130
8	w	9. 7.01	67	61	Urachus-Ca	0,90	125/70
9	w	8. 1.08	60	61	HWS-Metast.	0,8	150/90
10	m	4.10.41	27	60	Gesund	0,9	120/80
11	m	19. 8.40	28	85	Gesund	0,8	120/80

III. Technische Durchführung

1. Durchführung der renalen Clearance mit $^{51}\text{Cr-EDTA}$

Die Patienten bekamen 30 Min. vor Versuchsbeginn 500 ml Flüssigkeit zu trinken. Dadurch sollte die Urinflußrate über 2 ml/Min. gehalten werden, da im Zustand der Hypertonie Clearance-Untersuchungen variable Werte liefern (11, 41).

Die Untersuchung wurde in Rückenlage auf einem Spezialbett vorgenommen. Zunächst wurde ein dreiläufiger Katheter gelegt. Dann erfolgte die Einstellung je eines Kollimators eines Dualmeßgerätes (Fa. Picker) über Herz und Blase zur Kontrolle der Plasmaaktivität und der quantitativen Entleerung der Blase. Die Zeitaktivitätskurven wurden bei einer Impulsvorwahl von 10^4 Impulsen, einer Zeitkonstanten von 1-3 sec. und einem Papiervorschub von 6 inch/Std. geschrieben. Die Aktivitätsmessung erfolgte im Peak von ^{51}Cr . Nach Entnahme einer Blut- und Urinprobe als Leerwert wurden ca. 80 μCi $^{51}\text{Cr-EDTA}$ vorgegeben. Weiter 50 μCi wurden der Dauerinfusion zugegeben. Die Einstellinfusion erforderte ca. 40 Min.

Nach Erreichen eines konstanten Aktivitätsspiegels über dem Herzen erfolgte die quantitative Entleerung der Blase unter Luftspülung.

Es wurden jeweils 3 Clearanceperioden von ca. 20 Min. Dauer durchgeführt. In der Hälfte jeder Clearance-Periode wurde eine Blutprobe entnommen und zwar jeweils ca. 5 ml Blut, das in Reagenzgläsern aufgefangen wurde, die mit einem Tropfen Liquemin beschickt waren, um ein Gerinnen des Blutes zu verhindern. Der Nulleffekt dieser Gläser war vorher in einer Bohrlochsonde gemessen worden.

Von den einzelnen Blutproben wurden mit einer Pipette jeweils 4 ml entnommen und in andere Reagenzgläser mit bekanntem NE übertragen.

Die Messung aller Blut- und Urinproben erfolgte in der bereits früher charakterisierten Bohrlocheonde.

Am Ende jeder Clearance-Periode wurde die Blase unter Luftspülung sorgfältig quantitativ entleert, - eine Kontrollmöglichkeit bestand in den aufgezeichneten Zeit-Aktivitätskurven - und die Urinmenge gemessen.

2. Berechnung der Clearance

Die Berechnung der Clearance erfolgte nach der Formel

$$Cl = \frac{\text{Impulse/ml Urin} \times \text{Harnzeitvolumen}}{\text{Impulse/ml Serum}}$$

Der so errechnete Clearancewert wurde auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche bezogen. Sodann wurde das arithmetische Mittel der drei errechneten Clearance-Werte gebildet, das als Vergleichswert für die Werte der Einzeit-Clearance diente.

3. Die endogene Kreatininclearance wurde nach der Methode von Popper, Mandel und Mayer (50) bestimmt.

4. Durchführung der Einzeit-Clearance von ^{51}Cr -EDTA

Die Einzeit-Clearance wurde jeweils mehrere Tage vor der Bestimmung der renalen Clearance durchgeführt.

Auch vor dieser Untersuchung bekamen die Patienten ca.

500 ml Flüssigkeit 30 Min. vor Versuchsbeginn zu trinken.

Nach Abnahme einer Leerblutprobe mittels einer Braunüle Nr.1 wurde die nach der oben angegebenen Formel ermittelte Aktivitätsmenge rasch durch die Stahlkanüle der Braunüle injiziert und mit Blut mehrfach nachgespült. Sodann wurde

die Stahlkanüle entfernt und die Braunüle mit einem Mandrin verschlossen. Zur Ermittlung der effektiv injizierten Aktivitätsmenge wurde die Spritze und die Stahlkanüle der Braunüle nach der Injektion nochmals gemessen und die verbliebene Restaktivität von der errechneten Aktivitätsmenge subtrahiert. Der Zeitpunkt der Injektion wurde mit der Stoppuhr festgehalten. Die einzelnen Blutentnahmen erfolgten

- a) bei Versuchsgruppe 1 jeweils 2, 5, 10, 20, 25 und 30 Min. nach Injektion
- b) bei Versuchsgruppe 2 in Zeitintervallen von 15 Min. im Zeitraum von der 60. bis 120. Min. p.I.
- c) bei Versuchsgruppe 3 im Zeitintervall von 15 Min. im Zeitraum von der 120. bis 240. Min. p.I.

Es wurden jeweils 5 ml Blut entnommen. In die auf die oben geschilderte Art vorbereiteten Meßgläser wurden wiederum 4 ml Vollblut abpipettiert und gemessen.

Die mit der Bohrlochsonde ermittelten Impulszahlen wurden auf semilogarithmisches Papier übertragen, auf dessen Abszisse die Zeitpunkte der einzelnen Blutentnahmen und auf dessen Ordinate die Impulszahlen aufgetragen wurden. Durch die Verbindung der einzelnen Punkte konnte eine Abfallkurve der Blutradoaktivität ermittelt werden.

Die ermittelten Impulszahlen zeigen während der in Frage stehenden Meßzeit, nach Abzug des Nulleffektes, einen exponentiellen Abfall, der sich durch die Funktionsgleichung

$$N_i = N_o \times e^{-kt}$$

mathematisch ausdrücken läßt.

Dabei bedeutet N_i Impulsrate zur Zeit t_i

e = Basis des natürlichen Logarithmus

k = die unbekannte Eliminationskonstante

Die Eliminationskonstante k läßt sich rechnerisch ermitteln (1,46). Durch logarithmische Transformation entsteht die Gerade

$$\ln N_i = \ln N_0 - kt$$

Diese läßt sich als Regressionsfunktion aus den Meßpunkten berechnen. Die Eliminationskonstante k ist dabei der dazugehörige Regressionskoeffizient.

$$k = \frac{\sum (t_i \ln N_i) - \overline{\ln N} \sum t_i}{\sum t^2 - \bar{t} \sum t_i}$$

Durch Umwandlung des natürlichen in den dekadischen Logarithmus ergibt sich

$$k = \frac{\sum (t_i \log N_i) - \bar{t} \sum \log N_i}{\log e (\sum t^2 - \bar{t} \sum t_i)}$$

Bei der rechnerischen Auswertung bezogen wir uns auf die

2. Komponente der Abfallkurve.

Im einzelnen wurden noch folgende Werte berechnet:

a) das Verteilungsvolumen der Testsubstanz

$$V_v = \frac{D}{N_i}$$

dabei ist V_v = Verteilungsvolumen

D = effektiv inj. Dosis

N_i = Aktivitätsgehalt der einzelnen Proben zur Abnahmezeit i

b) die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \quad [\text{Min}]$$

c) die Clearance:

$$V_{vo} \times k = C \text{ (ml/min)}$$

V_{vo} = fiktives Verteilungsvolumen, das sich aus der injizierten Dosis und dem Aktivitätsgehalt der Blutprobe zum Zeitpunkt Null berechnet.

Die so ermittelte Einzeit-Clearance wurde auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche bezogen.

D. Ergebnisse

Die Berechnung der fiktiven, absoluten und relativen Verteilungsvolumin bezogen auf das Körpergewicht ($V_{vo\text{ abs.}}$ und $V_{vo\text{ rel.}}$), der Eliminationshalbwertszeiten ($t_{1/2}$) und der Clearance des $^{51}\text{Cr-EDTA}$ nach der oben dargestellten Methode ergab für die einzelnen Patienten die in den Tabellen Nr. 1-3 dargestellten Werte. Jede Tabelle enthält die Einzelergebnisse einer Versuchsgruppe.

Tab.Nr.4 enthält die Werte der statistischen Berechnungen. Aufgeführt sind, gegliedert nach den 3 Versuchsgruppen, die Mittelwerte, Varianzen und Standardabweichungen der Einzelergebnisse und die Korrelationskoeffizienten der Clearance. Danach fanden wir

1. bei Versuchsgruppe I:

Eine mittlere Clearance von $82,77 \pm 42,59$ [ml/min]
für die $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Standard-Clearance und $98,80 \pm 12,88$ [ml/min]
für die $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Einzeit-Clearance mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,550$

2. bei Versuchsgruppe II:

Eine mittlere Clearance von $122,67 \pm 16,90$ [ml/min]
für die $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Standard-Clearance und $96,10 \pm 21,30$ [ml/min]
für die $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Einzeit-Clearance bei einer Korrelation von $r = 0,639$

3. bei Versuchsgruppe III:

Eine mittlere Clearance von $38,40 \pm 33,24$ [ml/min]
für die Endogene Kreatinin-Clearance und $107,78 \pm 41,11$ [ml/min]
 $34,52$ [ml/min] für die $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Einzeit-Clearance bei einer Korrelation von $r = 0,641$.

Die Prüfung der Signifikanz dieser Korrelationskoeffizienten gegen Null unter Verwendung der wissenschaftlichen Tabellen von Geigy (7. Auflage) ist in Tabelle Nr. 5 dargestellt. Weiterhin sind in Tabelle Nr. 5 die Werte der Regressionskoeffizienten b_{yx} , b_{xy} und die entsprechenden Winkel α der Regressionsgeraden $\bar{y} = b_{yx} \cdot \bar{x}$ nach den 3 Versuchsgruppen gegliedert aufgeführt.

Zur Prüfung der Signifikanz unserer errechneten mittleren Clearancewerte führten wir den t-Test durch. Für abhängige Mittelwerte berechnet sich t nach der Formel

$$t_{\text{emp}} = \frac{\bar{d}}{\sqrt{\frac{\sum d^2 - \frac{(\sum d)^2}{N}}{N(N-1)}}$$

Wobei gilt: N = Stichprobenumfang

d = Differenz zweier Clearance-Mittelwerte

Die Bestimmung der Signifikanzschranken für unser errechnetes t_{emp} nahmen wir mit Hilfe der wissenschaftlichen Tabellen (Geigy, 7. Auflage) vor.

Tabelle Nr. 6 umfaßt die Werte dieses Vergleichs zweier abhängiger Mittelwerte.

Danach fanden wir für die Versuchsgruppen 1 und 3 jeweils eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 50 %. Für die Versuchsgruppe 2 ergab sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 %. Die graphischen Darstellungen Nr. 1 bis 3 zeigen die Verteilung der Meßwerte der Clearance in einem Koordinatensystem, die Regressionsgeraden und den Streubereich.

Tab. - Nr. 1

p ir.	Geschl.	Meßzeit [min]	V _{vo} ^{abs.} [ml]	V _{vo} ^{rel.} [% v.d. KG]	k	t _{1/2} [min]	⁵¹ Cr-EDTA- Stand.-Cl. [$\frac{\text{ml}}{\text{min}}$]	⁵¹ Cr-EDTA- Einzeit-Cl. [$\frac{\text{ml}}{\text{min}}$]	Δ
	w	0-30	12 955	21,6	0,00799	86,8	2,94	103,50	100,56
	m	0-30	10 417	15,5	0,00903	76,8	132,17	91,84	-40,33
	m	0-30	16 686	24,9	0,00667	103,8	71,64	111,40	39,76
	m	0-30	6 042	8,4	0,01850	37,5	73,94	111,80	37,86
	w	0-30	9 019	21,9	0,01090	63,6	74,63	98,31	23,68
	w	0-30	12 787	19,0	0,00582	119,2	118,75	74,40	-44,35
	w	0-30	2 288	4,4	0,04389	15,8	105,34	100,40	-4,94

Tab. - Nr. 2

Vp Nr.	Geschl.	Meßzeit [min.]	V _{vo} abs. [ml]	V _{vo} rel. [% d. KG]	k	t _{1/2} [min]	⁵¹ Cr-EDTA- Stand.-Cl. ml/min	⁵¹ Cr-EDTA- Einzeit-Cl. [ml/min]	△
1	w	60-120	20 539	18,6	0,00479	114,5	127,97	81,14	46,83
2	m	120-180	9 065	14,1	0,00131	529,1	141,66	112,39	29,27
3	m	60-120	19 996	22,2	0,00675	102,6	144,27	115,68	28,59
4	w	60-120	11 482	15,7	0,01132	61,2	116,34	130,75	-14,41
5	w	60-120	9 299	20,6	0,00709	97,7	118,04	82,71	35,33
6	w	60-120	22 110	36,8	0,00421	106,5	137,77	97,04	40,73
7	m	60-120	21 984	28,9	0,00525	131,9	121,55	95,16	26,39
8	m	60-120	18 991	21,3	0,00651	106,4	125,24	105,85	19,39
9	w	60-120	10 916	17,0	0,00521	132,9	89,61	55,62	33,99
10	m	60-120	22 909	37,5	0,00361	192,2	104,28	84,68	19,60

Tab. - Nr. 3

p r.	Geschl.	Meßzeit [ml]	V _{vo} abs. [ml]	V _{vo} rel. [% d. KG]	k	t _{1/2} [min]	Endogene Kreatinin- Cl. [ml/min]	⁵¹ Cr-EDTA- Einzeit-Cl. [ml/min]	Δ
1	w	60-120	15 588	16,7	0,00662	104,7	50,6	92,01	41,41
2	w	180-240	28 759	39,6	0,00253	273,9	58,9	71,92	13,02
3	m	180-240	20 418	29,5	0,00620	111,7	136,8	117,74	-19,06
4	w	180-240	14 492	29,5	0,00785	88,2	130,2	132,08	1,88
5	w	120-210	19 609	25,1	0,00569	121,8	84,0	111,57	27,57
6	w	60-180	23 890	41,8	0,00267	259,5	59,5	71,82	12,32
7	m	120-210	14 907	27,1	0,00395	175,4	65,4	63,64	-1,76
8	w	120-210	9 315	15,3	0,00106	653,8	49,9	102,70	52,80
9	w	120-180	18 866	30,9	0,00594	116,0	116,0	121,20	5,20
0	m	120-180	25 508	42,5	0,00689	100,5	106,1	186,44	80,24
1	m	120-180	11 275	13,2	0,01291	53,6	115,3	114,47	-0,83

Tab.-Nr. 4

Mittelwert, Varianz, Standardabweichung und Korrelation der einzelnen Kollektive

Versuchs-
gruppe I

N = 7

Gruppe	$\bar{X}$	S^2	S	r
$^{51}\text{Cr-EDTA-Stand.-Cl.}$	82,77	1814,21	42,59	0,556
$^{51}\text{Cr-EDTA-Einzeit-Cl.}$	98,80	166,07	12,88	
Verteilungsvolumen V_{vo}	10027	22912262	4786	
Eliminationskonstante k	1468×10^{-2}	1835×10^{-4}	1355×10^{-2}	
HWZ (Mittelwert)	71,9	1316,73	36,28	

Versuchs-
gruppe II

N = 10

Gruppe	$\bar{X}$	S^2	S	r
$^{51}\text{Cr-EDTA-Stand.Cl.}$	122,67	287,09	16,90	0,633
$^{51}\text{Cr-EDTA-Einzeit-Cl.}$	96,10	457,59	21,30	
Verteilungsvolumen V_{vo}	16729	33370265	5777	
Eliminationskonstante k	560×10^{-3}	6924×10^{-6}	263×10^{-3}	
HWZ (Mittelwert)	157,5	18164,01	134,8	

Versuchs-
gruppe III

N = 11

Gruppe	$\bar{X}$	S^2	S	r
Endogene Creatinin-Cl.	88,4	1105,3	33,24	0,64
$^{51}\text{Cr-EDTA-Einzeit-Cl.}$	107,78	1191,85	34,52	
Verteilungsvolumen V_{vo}	18420	26619740	5159	
Eliminationskonstante k	566×10^{-3}	1029×10^{-5}	321×10^{-3}	
HWZ (Mittelwert)	187,2	28753,4	169,6	

Tab. - Nr. 5

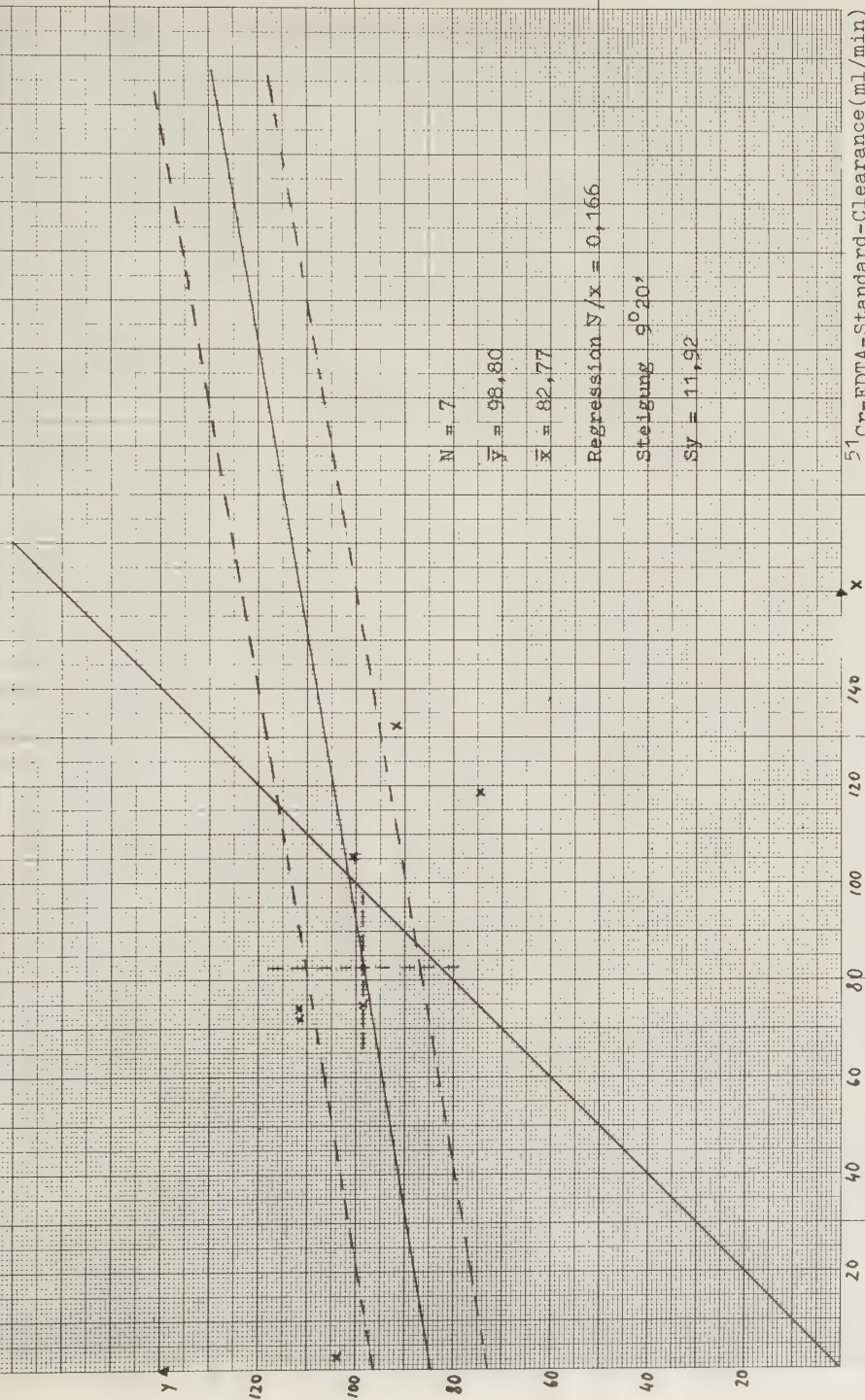
Korrelations- und Regressionskoeffizienten

Gruppe	N	Korrelation Koeffizient (r)	Signifikanz von $r \rightarrow 0$ bei 5% JW	Regressions- koeffizient b_{yx}	Steigung (α)	Regressions- koeffizient b_{xy}	Steigung (α)
Versuchs- gruppe I	7	0,550	0,754	0,166	9°20'	1,819	84°20'
Versuchs- gruppe II	10	0,639	0,631	0,506	26°51'	0,807	38°52'
Versuchs- gruppe III	11	0,641	0,602	0,663	33°30'	0,615	31°30'

Tab. - Nr. 6

Prüfung der Signifikanz zweier abhängiger Mittelwerte

	N	$\bar{x}$	$\bar{y}$	S^2	S	$t_{\text{emp.}}$	$t_{\text{tab.}}$	JW	Signifi- kanz
Versuchs- gruppe I	7	82,77	98,80	2780,16	52,72	0,804	0,717	50%	-
Versuchs- gruppe II	10	122,67	96,10	281,52	16,77	5,01	4,78	0,1%	+++
Versuchs- gruppe III	11	88,4	107,78	5363,81	73,24	0,876	0,699	50%	-



Regressionsgerade $\bar{y} = b_{yx} \cdot \bar{x}$ und Vergleich der $^{51}\text{Cr-EDTA-Einzeit-Clearance}$ (Meßzeit 0-30 Min. p.I.) mit der $^{51}\text{Cr-EDTA-Standard-Clearance}$ bei Versuchsgruppe I.

$^{51}\text{Cr-EDTA-Einzeit-Clearance (ml/min)}$

y

x

20 40 60 80 100 120 140

$^{51}\text{Cr-EDTA-Standard-Clearance (ml/min)}$

Regressionsgerade $\bar{y} = b \cdot \bar{x}$ und Vergleich der $^{51}\text{Cr-FDTA-Einzeit-Clearance (Meßzeit 60-120 (in. p.I.) mit$

$N = 10$

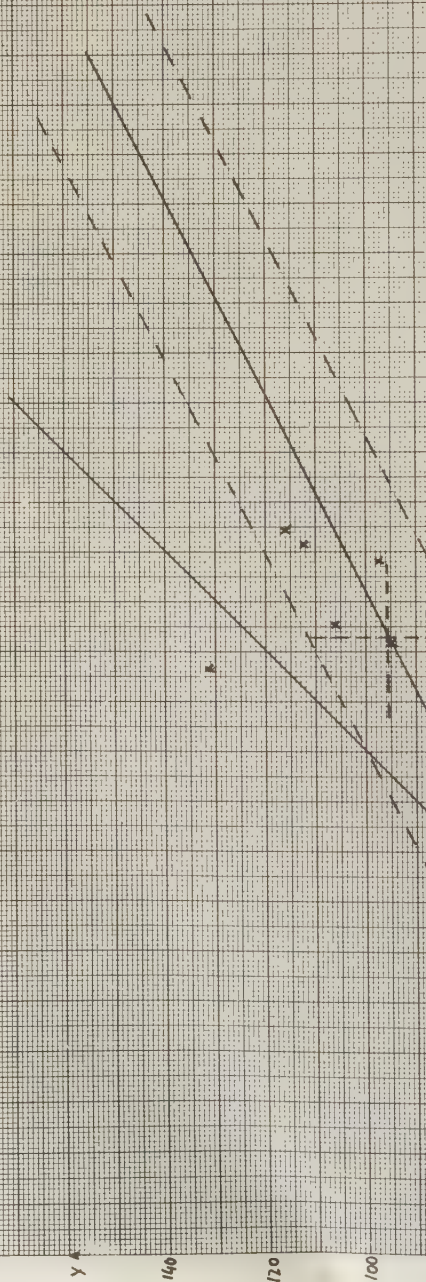
$\bar{y} = 122,67$

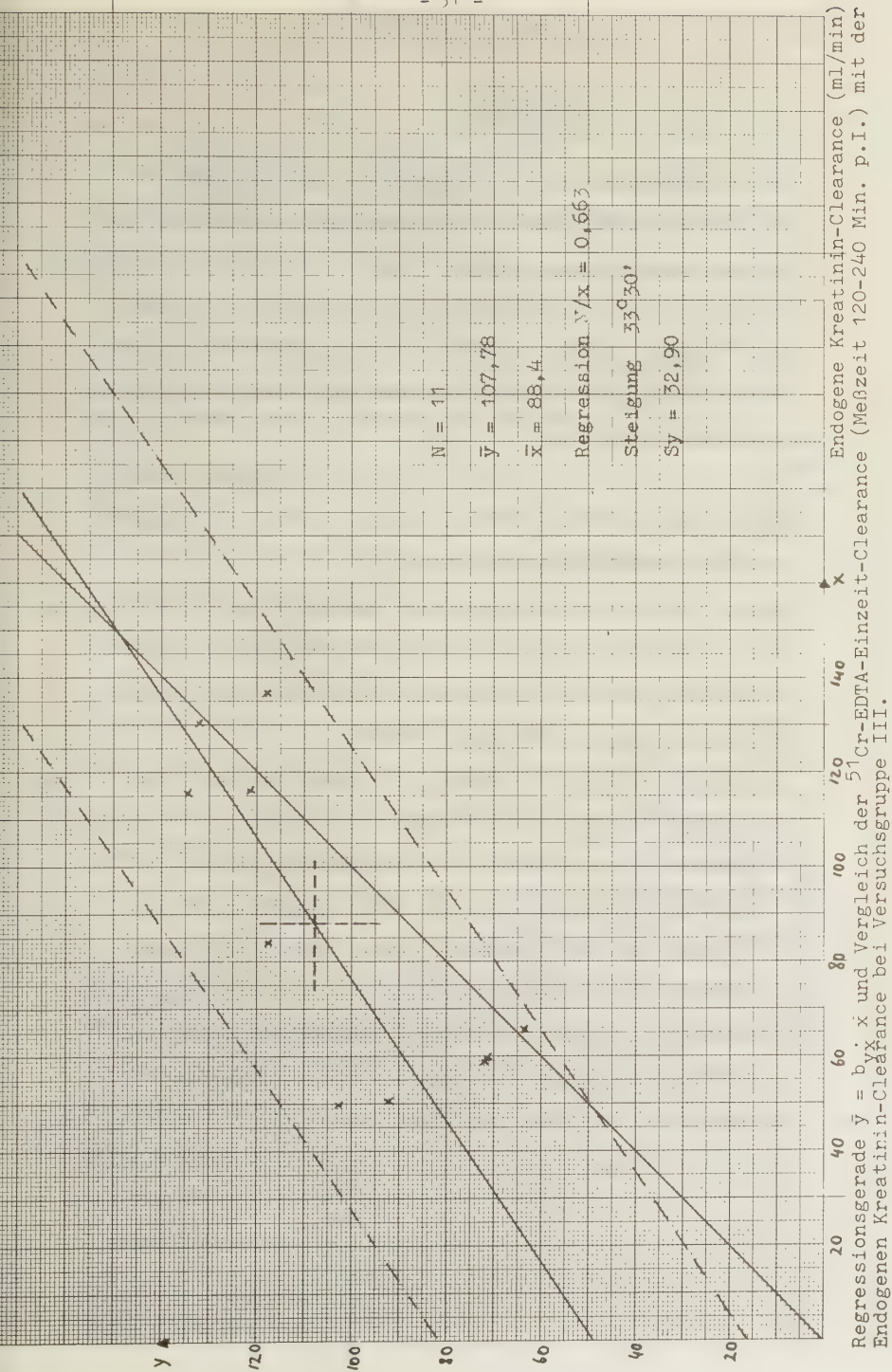
$\bar{x} = 96,10$

Regression $y/x = 0,506$

Steigung $26^{\circ}51'$

$S_y = 16,07$





E: DISKUSSION

Da die Verwendbarkeit des ^{51}Cr -EDTA als rein glomerulär filtrierte Substanz für die Standardclearancetechnik von den meisten Autoren bejaht wurde (17, 20, 21, 23, 31, 33, 38, 39, 45), ließen die radiochemischen und pharmakologischen Qualitäten des ^{51}Cr -EDTA die Berechnung von Clearance-Äquivalenten aus bestimmten Meßpunkten nach der Einmal-Injektionstechnik aussichtsreich erscheinen (27, 30, 33).

In dieser Arbeit sollte deshalb die Substituierbarkeit der konventionellen Standardclearancetechnik durch die Kurzzeit-clearancemethode überprüft werden.

Obwohl die Kurzzeit-Clearance sehr umstritten ist (4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 38, 40, 49), rechtfertigen deren nachstehend aufgeführte Vorteile die klinische Überprüfung mit der neuen, erfolgversprechenden Substanz ^{51}Cr -EDTA.

Bei der Aufzählung der Vorteile der Einzeitclearance steht die geringe Belastung des Patienten im Vordergrund. Die Untersuchung kann am Krankenbett durchgeführt werden. Es ist nur eine einmalige Injektion nötig. Des weiteren ist der Wegfall des Blasenkatheters mit all seinen Nachteilen anzuführen. Die Clearance kann ohne besondere Vorbereitung des Patienten - z.B. ohne Hydrierung - durchgeführt werden und erfordert keine aktive Mitarbeit des Patienten oder des pflegerischen Personals. Die Strahlenbelastung des Patienten kann außer acht gelassen werden. Ebenso ist der technische Aufwand

auf ein Minimum beschränkt. Die Vorbereitung und Auswertung laufen auf einfache Impulszählung weniger Blutproben mit anschließender Berechnung des Verteilungsvolumens und der Clearancekonstanten hinaus.

Bezüglich der Vorbereitung der Patienten vertreten Kuni und Graul die Auffassung, daß bei Clearance-Untersuchungen nach der Slope-Technik eine Diurese nicht provoziert werden darf, da dies der Grundkonzeption dieser Technik widersprechen würde (38, 39).

Abweichend davon bereiteten wir unsere Patienten für die Einzelclearance genauso vor, wie für die Standardclearance, um gleiche Voraussetzungen zu haben.

Bei der Aktivitätswahl von $0,5 \mu\text{Ci/kg KG}$ stützen wir uns auf die Untersuchungen von Favre und Wing (21). Diese beiden Autoren fanden bei Plasmakonzentrationen von $0,02$ bis $2,9 \text{ mg } ^{51}\text{Cr-EDTA}/100 \text{ ml Plasma}$, daß die Ausscheidung im Urin nicht dosisabhängig ist. Zu den gleichen Ergebnissen kam auch Havlicek (30).

Uthgenannt dagegen fordert, daß mindestens $100 \mu\text{Ci } ^{51}\text{Cr-EDTA}$ zur Slope-Technik verwendet werden müssen, da sonst die Meßwerte in der Eliminationskurve unzuverlässig werden (73). Der Grund hierfür ist darin zu sehen, daß ein Teil der γ -Strahlung des ^{51}Cr - wegen der relativ geringeren Penetrationsfähigkeit (weicher Gamma-Strahler, $0,323 \text{ KeV}$) einer Absorption durch Körpergewebe unterliegt. Kuni und Graul verwenden zur Einzeltechnik sogar 200 bis $300 \mu\text{Ci } ^{51}\text{Cr-EDTA}$ (38, 39).

Bei der von uns gewählten Radioaktivitätsmenge tritt eine Nierenbelastung von ca. 5 rad und eine Strahlenbelastung für die Leber als kritisches Organ von 6 rad auf (27,74), die praktisch zu vernachlässigen sind.

Die Blutclearancekurven von ^{51}Cr -EDTA zeigen nach einmaliger Injektion einen biphasisch-exponentiellen Verlauf, wie er Stoffen zu eigen ist, die nach i.v.-Injektion sofort aus der Blutbahn in den extravasalen bzw. interstitiellen Raum übertreten (4,18,19,48,57,69).

Nach 30 Minuten ist die Durchmischung abgeschlossen und es kommt zu einem geradlinigen Kurvenabfall (73).

Nach Pixberg wird dieser lineare Abfall 30 Minuten nach der Injektion jedoch nur vorgetäuscht, und erst 90 Minuten p.I. ist ein eindeutig geradliniger Aktivitätsabfall zu erkennen (48).

Als Konsequenz dieser differenten Ansichten bildeten wir bei unseren Untersuchungen 3 Versuchsgruppen, in denen die Blutentnahmezeit als Variable berücksichtigt ist.

Der Bezug der geschätzten Verteilungsvolumina auf das Körpergewicht ist die Grundlage des Einzeit-Clearance-Konzeptes (6). Die von uns errechneten Werte der relativen Verteilungsvolumina von 16,5 % bis 28,5 % des Körpergewichtes - je nach Beobachtungsdauer - liegen im Mittel in der Höhe der Literaturdaten für ^{51}Cr -EDTA und andere markierte Substanzen (zwischen 17% und 33 % des Körpergewichts) (6,26,32,35,42,48,57).

Diese Werte repräsentieren jedoch nicht definitive Verteilungsvolumina, da der Zeitpunkt des Konzentrationsausgleiches zwischen den Verteilungsräumen des Organismus nicht exakt festzulegen ist, wie das stetige Ansteigen der Verteilungsvolumina zeigt. Diese von Mertz als "extrarenale" Clearance bezeichneten Austauschvorgänge zwischen den einzelnen Kompartimenten verfälschen demnach die Berechnung der Kurzzeit-Clearance-Werte (41,42).

Auch unsere Eliminations-HWZ-Werte von im Mittel 71,9 Minuten-157,5 Minuten - 187,2 Minuten, aufgegliedert nach den drei Versuchsgruppen, liegen in Höhe der Daten bei vergleichbaren Untersuchungen (48).

Die eingangs gestellten Fragen lassen sich folgendermaßen beantworten:

zu Frage 1: Bei der ersten Versuchsgruppe (Meßzeit 0 bis 30 Minuten)

erhielten wir für die Standardclearance eine mittlere Clearance von $82,77 \pm 42,59$ ml/Min. und für die Einzeit-Clearance eine mittlere Clearance von $98,80 \pm 12,88$ ml/Min. bei einer Korrelation von $r = 0,550$.

Die statistische Überprüfung dieser Ergebnisse (Tab.6) mit der Student-Verteilung (Geigy-Tab.) ließ einen statistischen Unterschied zwischen beiden Methoden bei einer I.W. von 50% nicht sichern.

Bei einer zweiten Versuchsgruppe (Meßzeit 1-2 Std.) erhielten wir für die Standardclearance eine mittlere Clearance von $122,67 \pm 16,90$ ml/Min. und für die Einzeit-Clearance eine mittlere Clearance von $96,10 \pm 21,30$ ml/Min. bei einer Korrelation von $r = 0,639$.

Die statistische Überprüfung dieser Ergebnisse mit der Student-Verteilung ergab einen signifikanten Unterschied bei einer I.W. von 0,1% zwischen beiden Methoden.

Die in der Literatur angeführte gute Korrelation zwischen $^{51}\text{Cr-EDTA}$ Einzeit-Clearance und Standardinulin-clearance von $r = 0,964$ (59) und von $r = 0,96$ bei Vergleich von $\text{J}^{131}\text{-Diatrizoat-Standard-clearance}/^{51}\text{Cr-EDTA-Einzeitclearance}$ (65) konnten wir nicht erzielen.

Ob die von uns gefundene niedrige Korrelation und die differierenden Ergebnisse der Signifikanzprüfungen eine Folge der Variablen "Meßzeit" sind, durch die nach Ansicht anderer Autoren (38,39,73) zu niedrig gewählte Aktivitätsmenge oder durch das differente Krankengut verursacht wurden, läßt sich bei der niedrigen Anzahl der Versuche nicht mit Sicherheit sagen.

Zu Frage 2 : Für die endogene Kreatininclearance erhielten wir eine mittlere Clearance von $88,40 \pm 33,24$ ml/min. und für die Einzeitleclearance eine mittlere Clearance von $107,78 \pm 34,52$ ml/min bei einer Korrelation von $r_3 = 0,641$.

Die statistische Überprüfung dieser Ergebnisse mit der Student-Verteilung ließ auch hierbei einen statistischen Unterschied bei einer I.W. von 50 % zwischen beiden Methoden nicht sichern.

Die in der Literatur häufig angeführte gute Korrelation zwischen ⁵¹Cr-EDTA-Einzeit-Clearance und endogener Kreatininclearance von $r = 0,9$ bezieht sich auf eine 24-Stunden-Urin-Sammelperiode. Da sich Fehler bei kürzeren Urinsammelperioden - z.B. 4 Stunden, wie wir sie verwendeten - stärker auswirken als bei Anwendung der 24-Stunden-Kreatinin-Clearance, könnte die von uns festgestellte niedrige Korrelation von $r = 0,641$ auch mit diesem Urin-Sammelfehler zusammenhängen.

Zu Frage 3 : Mit zunehmender Meßdauer bewirkt die Variable "Meßzeit" ein mäßiges Ansteigen der durchschnittlichen Einzeitleclearancewerte von $107,78$ ml/min gegenüber $98,80$ und $96,10$ ml/min.

Aus diesem Anstieg der durchschnittlichen Einzel-Clearancewerte könnte geschlossen werden, daß die Slope-Methode die tatsächliche Clearance unterschätzt, wenn nicht im sogenannten "definitiven Slope" untersucht wird. Vorausgesetzt, man läßt unsere geringe Stichprobenanzahl als repräsentativ gelten.

Die im Einzelfall in nicht vorhersehbarer Weise stark divergierenden Einzelergebnisse und die niedrige Korrelation von $r_1=0,550$, $r_2=0,639$ und $r_3=0,641$ verbieten in Übereinstimmung mit anderen Autoren (37,44) deshalb nach unserer Ansicht die Angabe von Normgrenzen und lassen eine quantitative Aussage der Nierenpartialfunktion nicht zu.

F. Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit wird eine Methoden-Klassifizierung der Clearancetechniken und eine Darstellung der derzeit gebräuchlichen Clearance-Substanzen gebracht.

Der zweite Teil der Arbeit umfaßt die vergleichenden Untersuchungen zur ^{51}Cr -EDTA-Einzeitclearance, ^{51}Cr -EDTA-Standardclearance und endogenen Kreatininclearance. Die physikalisch-chemischen und biologischen Qualitäten der Testsubstanz werden eingehend geschildert. Die Daten des Patientengutes werden, aufgegliedert in drei Versuchsgruppen, tabellarisch aufgeführt.

Die Einzelergebnisse sind in Tabellen und graphischen Darstellungen zusammengefaßt.

Bei der ersten Versuchsreihe - Vergleich zwischen ^{51}Cr -EDTA-Standard-Clearance und ^{51}Cr -EDTA-Einzeit-Clearance (Meßzeit 0 bis 30 Min. p.I.) - erhielten wir eine Korrelation von $r_1 = 0,550$.

In der dritten Versuchsgruppe - Vergleich zwischen Endogener Kreatinin-Clearance und ^{51}Cr -EDTA-Einzeit-Clearance unter prolongierter Meßzeit (Meßzeit 120 bis 240 Min.p.I.) - erzielten wir eine Korrelation von $r_3 = 0,641$.

Die statistische Überprüfung dieser Ergebnisse ergab für beide Versuchsgruppen eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 50% und ließ einen statistischen Unterschied somit nicht sichern.

Bei Versuchsreihe II - Vergleich zwischen ^{51}Cr -EDTA-Standard-Clearance und ^{51}Cr -EDTA-Einzeit-Clearance (Meßzeit 60 bis 120 Min.p.I.) - fanden wir eine Korrelation von $r_2 = 0,639$.

Die statistische Überprüfung dieses Ergebnisses zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Methoden bei einer

G. L i t e r a t u r

- 1 Behringer, W.
Isotopenstudien über die Wirkung physikalisch
therapeutischer Maßnahmen auf die Leberdurchblutung
Dissertation, München 1962
- 2 Berlyne, G.M., H. Varley, S. Nilwarangkur, M. Hoerni
Endogenous Creatinin Clearance and Glomerular Filtration
Rate
The Lancet, Oct. 24, 874-876 (1961)
- 3 Bettge, S., G. Simon
Eine Methode zur Berechnung der Nierenclearance ohne
Harnblasenkatheterisierung
Z. ges. exp. Med. 125, 116 (1955)
- 4 Bianchi, C., P. Toni
Possibilit  di impiego dello o-iodi-ippurato di sodio
(hippuran), marcato con ¹³¹I, per la valutazione della
portata renale plasmatica
Minerva nucl., 6, 34 (1962)
- 5 Blaurox, M.D., D.R. Sanderson, W.N. Tauxe, K.G. Wakim, A.L. Orvis,
Ch. A. Owen
Plasmatic-diatrioste- J-¹³¹I-disappearance and glomerular
filtration in dog
Amer. J. Physiol. 204, 536 (1963)
- 6 Blaurox, M.D., A.L. Orvis, Ch. A. Owen
Compartment Analysis of the Radioarenogram and Distribution
of Hippuran J-¹³¹I in Dogs
Amer. J. Physiol. 204, 1059 (1963)

Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 %.

Zusammenfassend läßt sich auf Grund dieser Untersuchung

folgendes sagen : 1. Die im Einzelfall stark divergierenden

Ergebnisse verbieten die Angabe von Norm-
grenzen.

2. Die Unmöglichkeit der Angabe des definiti-

ven Konzentrationsausgleiches und damit
der Bezug auf virtuelle Verteilungsräume
ermöglicht zwar die Angabe von Clearance-
äquivalenten, nicht jedoch die Zuordnung
von Clearance-daten im herkömmlichen Sinn.

3. Die mangelnde Korrelierbarkeit zu Stan-
dardmethoden disqualifiziert die Einzel-
technik nach unseren Ergebnissen für kli-
nische Belange.

Unter Berücksichtigung der in der Literatur angeführten besse-
ren Ergebnisse, die jedoch unter anderen Versuchsbedingungen
wie höhere Aktivitätswahl, 24-Std.-Kreatinin-Clearance als
Bezugsmethode und Arbeiten im sogenannten "definitiven Mode "
erzielt wurden, läßt sich die Frage der Substituierbarkeit
der herkömmlichen Standardmethoden durch die Einzeltechnik
nicht eindeutig entscheiden.

- 7 Blaufox, M.D., J.P. Merrill
 Simplified Hippuran Clearance
 Measurement of Renal Function in Man with simplified
 Hippuran Clearances
 Nephron 3, 274 (1966)

- 8 Brien, T.G., R.O'Hagan, F.P. Muldowney
 Cromium-51-EDTA in the Determination of Glomerular Filtration
 Rate
 Acta Radiol. Vol. 8, 1969

- 9 Briggs, J.D., J.A. Boyle
 Measurement of the fall in the level of plasma radioactivity
 after intravenous administration of radiohippuran as a test
 of renal function
 J. clin. Pathol. 18, 369 (1965)

- 10 Brod, J.
 Die Nieren
 VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1964

- 11 Bucheli, K., G. Schneider, D. Strangfeld
 Bestimmung des Glomerulumfiltrates mit radioaktiv markiertem
 Vitamin B-12
 Z. ges. inn. Med. 21, 297 (1966)

- 12 Buchborn, E.
Klinik der Harnkonzentrierung
Diurese und Diuretica, Springer Verlag Berlin 1959
- 13 Buchborn, E.
Funktionsdiagnostik bei Nierenkrankheiten
Wien, klin. Wschr. 79, 245 (1967)
- 14 Burbenk, M.K., W.N. Tauxe, F.T. Maher, J.C. Hunt
Use of labelled substance in classic renal clearance tests
J. Physiol. (Paris) 55, 433 (1963)
- 15 Conn, R.B., A.S. Sabo, D. Landes, J.Y.L. Ho
Inconstancy of renal clearance values with changing
plasma concentrations
Nature (London) 203, 143 (1964)
- 16 Cottier, P.
Allgemeine Bedeutung der Clearance Methode
Schweiz. med. Wschr. 93, 1759 (1963)
- 17 Deckert, H., H. Herzmann, H. Roick
51-Cr- bzw 58-Co-EDTA und DTPA in der Nierendiagnostik
Med. Klin. 64, Nr. III 1969
- 18 Dost, F.H.
Der Blutspiegel
Leipzig, Gg. Thieme 1953
- 19 Dost, F.H.
Fließgleichgewichte am strömenden Blut
Dtsch. med. Wschr. 87, 1833 (1962)

- 20 Erd, W., W. Fritzner, R. Höfer, H. J. Oli, G. Pfeiffer
Vergleichende Untersuchungen der renalen Clearance
mit Inulin, PAH, Cr-51-EDTA und J-125-Hippuran
Wien, Zeitschr. f. inn. Med. 3, 106-111 (1969)
- 21 Favre, H. R., A. J. Wing
Simultaneous Cr-51-Ethetic-Acid, Inulin and Endogenous-
Creatinin Clearances in 20 Patients with Renal Disease
British Med. Jour. 1, 84-86 (1968)
- 22 Feine, Zum Winkel
Szintigrafische Diagnostik
Gg. Thieme Verlag 1969
- 23 Forland, M., T. N. Pullman, A. R. Lavender, I. Aro
The renal excretion of EDTA in the dog
J. Pharmacol. exp. Ther. 153, 42 (1966)
- 24 Friederiszick, F. K.
Nierenclearanceuntersuchungen im Kindesalter
S. Karger, Basel und New York 1954
- 25 Friederiszick, F. K.
Handb. d. Kinderheilkunde Bd II/1
Springer Verlag 1966
- 26 Gaudino, M., M. F. Levitt
Inulinspace as a measure of extracellular fluid
Amer. J. Physiol. 157, 387 (1949)

- 27 Garnett, E.S., V. Parsons, N. Veall
Measurement of GFR in Man using a Cr-51-EDETIC-ACID Complex
The Lancet, April 15, 818-819 (1967)
- 28 Gayer, J., J. Kramer
Die tubuläre Sekretion von endogenem Kreatinin
Klin. Wschr. 35, 626 (1957)
- 29 Gayer, J.
Klinische Nierenfunktionsprüfungen
I. Theoretische Grundlagen
Med. Welt 35, 1273 (1958)
- 30 Havlicek, F., F. Böhne, H. Zorn
Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner
Strahlentherapie 136/5, (1968)
- 31 Heath, D.A.
Comparison between Inulin and Cr-51 labelled Edetic Acid
for the Measurement of glomerular Filtration Rate
The Lancet, Nov. 23, 1110-1112 (1968)
- 32 Heinze, H.G., G. Hör, H. Steinhoff, H.W. Pabst, D. Hadid
Jod-131-Inulin zur Bestimmung des Glomerulumsfiltrats
Münchn. med. Wschr. 107, 1594 (1965)
- 33 Hesse, L., H. Ludwig, H. Uthgenannt
Untersuchungen mit Cr-51-EDTA zur Bestimmung der glomerulären
Filtrationsrate
Fortschr. Med. 20, 876-877 (1967)

- 33 a Höfer, R.
Nieren-Clearance, Symposium in Wien-Güssing
Schriftenreihe "Nuklearmedizin" der FA.Höchst
- 34 Hör, G., K.W.Frey
Nierenisotopendiagnostik
Handb.d.Kinderheilk.Bd II/1, 427
Springer Verlag 1966
- 35 Houck, C.R.
Disappearance of mannitol and PAH from plasma of bilaterally
nephrectomized dogs
Amer.J.Physiol 165, 102 (1951)
- 36 Keuth, U., A.Neumann
Halbwertszeiten und totale Clearance von Inulin und PAH
im Kindesalter
Z.Kinderhik.81, 80 (1958)
- 37 Kleinschmidt, A., S.Hänze
Die Analyse der Nierenfunktion, Grundlagen und klinischer
Aussagewert
Ergeb.n.Med.Kinderhik. 14, 239 (1960)
- 38 Kuni, H., F.H.Graul
Cr-51-EDTA: Grundsätzliches zur Einführung einer
neuen Substanz zur nuklearmedizinischen
Bestimmung der glomerulären Clearance
Atompraxis 12, 1966

- 39 Kuni, H., E.H. Graul
Clearanceuntersuchungen mit Radionukleiden
Praktikable Verbesserungen der Nierendiagnostik
Fachz.f.Lab., Sonderheft Mai 1967, 332-335
- 40 Landes, D.A., J. Sabo, J. Conn, D.F. Milan, G.G. Green
Compartment analysis of hippuran-J-131 distribution in
intact and nephrectomized dogs
Amer.J.Physiol. 211, 243 (1966)
- 41 Mertz, D.P.
Die differentialdiagnostische Bedeutung der Clearance
Dtsch.Med. Wschr. 90, 1919 (1965)
- 42 Mertz, D.P.
Die extrazelluläre Flüssigkeit
Gg. Thieme, Stuttgart 1962
- 42a Miller, B.F. und Winkler, A.W.
Renal excretion of endogenous creatinine in man.
Comparison with exogenous creatinine
Harvard and theol.Studies, Cambridge Mass. 106, 445-461
- 43 Moeller, J.
Die Bestimmung des Glomerulumfiltrates mit Kreatinin
und Inulin in der Klinik
Klin.Wschr. 37, 753 (1959).
- 43a Möller, E., Mc Intosh, J.M., van Slyke, D.D.
Studies of urea excretion
J.clin.Invest. 1, 349 (1929)
- 44 Nüssgens, H., K.W. Fritz
Die sogenannten indirekten Nieren-Clearance-Methoden
Klin. Wschr. 36, 120 (1958)

- 44 a Oberhausen, E.
Bestimmung der Nierenclearance mit dem Ganzkörper-
zähler
"Nieren-Clearance" Symposium in Wien-Güssing 1968
Schriftreihe Nuklearmedizin der Fa. Hoechst
- 45 Pabst, H. W.
Isotopendiagnostik von Nierenkrankheiten
Münchn. med. Wschr. 107, 1581 (1965)
- 45 a Pabst, H. W. et al.
Simultane vergleichende Untersuchung der Inulin- und
 ^{51}Cr -EDTA-Standard-Clearance (nicht veröffentlicht)
- 46 Peller, P.
Kolloidclearance der Leber als Indikator der Leber-
durchblutung unter physikalischer Therapie
Dissertation, München 1962
- 47 Pitts, R. F.
Physiology of the Kidney and Body Fluids
Year Book Med. Publ. Inc. 1963
35 East Wacker Drivers, Chicago
- 48 Pixberg, H. U.
Bestimmung des GFR bei fallendem Cr - $^{51}\text{EDTA}$ Plasma-
spiegel
Strahlentherapie 136/6, 1968
- 49 Pritchard, W. H., R. W. Eckstein, W. J. McIntyre, E. Dabaj
Correlation of renal blood flow determined by single
injection of Hippuran- J -131 with direct measurement of the
flow. Amer. Heart J. 70, 789 (1965)

- 50 Popper, H., E. Mandel und H. Mayer
Zur Kreatininbestimmung im Blute
Biochem. Z. 291, 354 (1937)
- 51 Rehberg, P.B.
Studies on Kidney Function I
The rate of filtration and reabsorption in the human kidney
Biochem. J. 20, 447 (1926)
- 52 Reubi, F.
Nierenkrankheiten
Bern und Stuttgart, H. Huber 1960
- 53 Reubi, F.
Clearance tests in clinical medicine
Ch.C. Thieme, Springfield 1963
- 54 Sarre, H.
Nierenkrankheiten
Gg. Thieme, Stuttgart 1958
- 55 Schirmeister, J., H. Willmann, H. Kiefer
Plasmakreatinin als grober Indikator der Nierenfunktion
Dtsch. med. Wschr. 89, 1018 (1964)
- 56 Schirmeister, J., H. Willmann, H. Kiefer, W. Hallauer
Für und wider die Brauchbarkeit der endogenen Kreatinin-
clearance in der funktionellen Nierendiagnostik
Dtsch. med. Wschr. 89, 1640 (1964)

- 57 Schlungbaum, W.
Verteilung, Ausscheidung und Resorption nierengängiger
mit J-131 markierter Röntgenkontrastmittel
Fortschr. Röntgenstr. 96, 795 (1962)
- 58 Schmidt, H.A.E.
Kriterien für die Auswahl markierter Substanzen zur
nuklearmedizinischen Nierendiagnostik
Nucl. Med. 5, 21 (1965)
- 59 Schröder, H., H. Schütte
Vergleichende Bestimmung des Glomerulumfiltrates
mit Inulin und Cr-51-EDTA bei Hypertonikern und bei Diabetikern
Fortschr. Röntgenstr. 111, Heft 4 (1969)
- 60 Schwab, M.
Methodik und Indikation moderner Nierenfunktionsprüfungen
Verhandl. Dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden 1963, 299
J. F. Bergmann, München
- 61 Schwalb, H., H. Hensel
Die endogene Kreatininclearance und ihre klinische Bedeutung
als Nierenfunktionsprobe
Med. Klin. 47, 1421 (1952)
- 62 Smith, H.W., W. Goldring, H. Chasis
The measurement of the tubular mass, effective blood flow
and filtration rate in the normal human kidney
J. clin. Invest. 17, 253 (1938)

- 63 Smith, H.W., N. Finkelstein, L. Alliminos, B. Crawford, M. Graber
The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives
and other aromatic acid in dog and man
J.clin.Invest.24, 388 (1945)
- 64 Smith, H.W.
The Kidney- Structure and function in health and disease
New York, Oxford Univ. Press 1951
- 65 Speck, B.
Determination of renal clearances with radioactive diatrizoate,
EDTA and o-J-hippuric acid using the single injection technique
Helv. Med. Acta Vol. 34, 486-497 (1969)
- 66 Stacy, B.D., G.D. Thorburn
Chromium-51-EDTA for estimation of glomerular filtration rate
Science 152, 1076 (1966)
- 67 Stalder, G.
Die direkte Nieren Clearance
Handb. d. Kinderh. Bd. II/1
Springer Verlag, Heidelberg 1966
- 68 Strötges, M.W.
Die Nierenfunktionsuntersuchung mit der Plasma-Clearance
radioaktiv markierter Substanzen
Fortschr. Röntgenstr. 102/5, 532-537 (1965)
- 69 Tauxe, W.N., J.C. Hunt
Evaluation of Renal Function by Isotope Techniques
Med. Clin. of N. Americ. Vol. 50, 937-940 (1966)

- 70 Uhlmann, W.
Zur Problematik der Totalclearance-Methode
I. Mitteilung
Klin. Wschr. 33, 606 (1955)
- 71 Uhlmann, W.
Zur Problematik der Totalclearance-Methodik
II. Mitteilung
Klin. Wschr. 33, 713 (1955)
- 72 Uhlmann, W.
Zur Bestimmung des effektiven Nierenplasmastroms nach
der Totalclearancemethodik mit PAH
Verhand. dtsch. Ges. inn. Med. 61, 391 (1955)
- 73 Uthgenannt, H. L. Hesse, W. Förster
Die nuklearmedizinische Bestimmung der glomerulären
Filtrationsrate mit Cr-51-EDTA
Röntgenfortschr. 109/3, 360 (1968)
- 74 Zum Winkel, K., E. Jahns, M. Georgi
Die Strahlenbelastung in der nuklearmedizinischen
Nierendiagnostik
Dtsch. Ges. f. Röntgenologie, Baden-Baden 1967

- 70 Uhlmann, W.
Zur Problematik der Totalclearance-Methode
I. Mitteilung
Klin. Wschr. 33, 606 (1955)
- 71 Uhlmann, W.
Zur Problematik der Totalclearance-Methodik
II. Mitteilung
Klin. Wschr. 33, 713 (1955)
- 72 Uhlmann, W.
Zur Bestimmung des effektiven Nierenplasmastroms nach
der Totalclearancemethodik mit PAH
Verhand. dtsch. Ges. inn. Med. 61, 391 (1955)
- 73 Uthgenannt, H. L. Hesse, W. Förster
Die nuklearmedizinische Bestimmung der glomerulären
Filtrationsrate mit Cr-51-EDTA
Röntgenfortschr. 109/3, 360 (1968)
- 74 Zum Winkel, K., E. Jahns, M. Georgi
Die Strahlenbelastung in der nuklearmedizinischen
Nierendiagnostik
Dtsch. Ges. f. Röntgenologie, Baden-Baden 1967

Lebenslauf

Ich wurde am 4.10.41 in Preßburg/Oberufer als zweites Kind des
Schriftenmalers Karl Klein und seiner Ehefrau Katharina, geb. Nagy,
geboren.

Nach der Vertreibung im Jahre 1946 fanden wir in Buchdorf eine
neue Heimat. Dort besuchte ich die Volksschule. Danach das Huma-
nistische Gymnasium in Donauwörth.

In Freiburg und München studierte ich Medizin. Nach dem Staats-
examen (Juni 1969) war ich als Medizinalassistent am Städt. Kran-
kenhaus an der Pappenheimstr. München, am Rieder-Institut München
und im Kreiskrankenhaus München-Pasing tätig.

Seit Sept. 1970 stehe ich in Facharztausbildung für Pädiatrie am
der Städt. Kinderklinik Regensburg.

